⑩ 公 開 特 許 公 報 (A) 平1-180878

⑤Int_Cl_4 C 07 D 231/56 471/04 // A 61 K 31/415 識別記号

庁内整理番号

匈公開 平成1年(1989)7月18日

1 0 6 A A G A A H A B E A B F

ABGACB

6529-4C C-8829-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

匈発明の名称 縮合ピラゾール化合物

②特 願 昭63-3992

②出 願 昭63(1988) 1月11日

砂発 明 者 大 江

孝範

大分県中津市大字蠣瀬617-1 福岡県豊前市大字字島459-2

 ⑩発 明 者 川 崎

 ⑩発 明 者 寺 澤

和幸道夫

大分県中津市中央町2丁目5番18号

⑪出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地

⑩代 理 人 弁理士 高宮城 勝

明 細 書

1. 発明の名称 縮合ピラゾール化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

で表わされる縮合ピラゾール化合物。

上記式中、X は B C H - または窒素原子を、R は水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキルを、R k は水素、アルキル、ハロゲン、アルコキシを、R d はイソプロピル、第3級ブチルを示す。但しX が窒素原子の場合R d

はイソプロピルを示す。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規かつ医薬として有用な縮合ピラソール化合物に関する。

〔従来の技術〕

特開昭 5 8 - 1 4 8 8 5 8 号公報には抗炎症、解熱鎮痛作用などを有する 3 . 5 - ジ第 3 級プチルー 4 - ヒドロキシフェニル置換ビラゾールが開示されている。

(発明が解決しようとする課題)

本発明者らは、すぐれた医薬、なかでも抗炎症 剤、鎮痛解熱剤、抗アレルギー剤、抗関節炎剤、 抗リウマチ剤、血小板凝集阻害剤として有用な化 合物を開発すべく鋭意研究を重ねてきた。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、新規な縮合ピラゾール化合物が これらのすぐれた作用を有することを見出し、本 発明を完成させるに至った。

- 1 -

- 2 **-**

すなわち、本発明は一般式

$$R^2$$
 X
 N
 N
 R^3
 OH

で妻わされる縮合ピラゾール化合物に関する。

上記式中、 X は = C H - または窒素原子を、R' は水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキルを、R* は水素、アルキル、ハロゲン、アルコキシを、R* はイソプロピル、第3級ブチルを示す。但し X が窒素原子の場合 R* はイソプロピルを示す。

上記定義および本明細書中、アルキルとは炭素 数1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロビル、

- 3 -

アルコキシアルキルとはアルコキシ部、アルキル部ともに炭素数1~4個の直鎖または分技額状であって、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソブトキシメチル、第3級プトキシメチル、2ーメトキシエチル、2ープトキシアロピル、3ープロポキシプロピル、3ープトキシプロピル、4ープトキシブチル、4ープトキシブチル、4ープトキシブチルがあげられ、

アシルオキシアルキルとはアシル部が炭素数 2 ~ 5個のアルカノイルで、アルキル部が炭素数 1 ~ 4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、アセトキシメチル、 2 - アセトキシブロビル、 4 - アセトキシブロビル、 7 ロビオニルオキシメチル、 3 - プロビオニルオキシブロビル、 4

ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチ ルがあげられ、

置換フェニルとはハロゲン(塩素、臭素、フッ 素、ヨウ素)、アミノ、ニトロ、水酸基、アルキ ル、アルコキシ(炭素数1~4個の直鎖または分 枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキ シ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イ ソブトキシ、第2級プトキシ、第3級プトキシが あげられる。)、トリフルオロメチルから選ばれ る少なくとも1個の置換基で置換されたフェニル を示し、

ヒドロキシアルキルとはアルキル部分が炭素数 1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであっ て、たとえば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキ シエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロ キシブチル、1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロ キシー2-プロピル、2-ヒドロキシプロピル、 2. 3-ジヒドロキシプロピル、1. 3-ジヒドロキシー2-プロピルがあげられ、

- 4 -

- プロピオニルオキシブチル、イソプチリルオキシメチル、2 - イソブチリルオキシエチル、4 - イソブチリルオキシブチル、ブチリルオキシメチル、2 - ブチリルオキシエチル、4 - ブチリルオキシブチル、バレリルオキシメチル、2 - バレリルオキシブチル、ピバロイルオキシメチル、2 - ピバロイルオキシエチル、4 - ピバロイルオキシブチルなどがあげら

ハロゲンとは前述の塩素、臭素、フッ素、ョゥ素を示し、

アルコキシとは前述の炭素数1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシを示す。

一般式 (I) の化合物において、不斉炭素を有する場合はそれぞれの光学異性体およびラセミ体のいずれも本発明に包含されるものである。

本発明化合物 (1) は、たとえば一般式

-以下余白-

- 5 -

- 6 -

(式中、 X ' はハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式

(式中、R'は前記と同義である。)

で表わされる化合物またはその水和物とを反応させることによって製造することができる。

反応は、通常不活性な溶媒(メタノール、エタ ノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、ジメチ ルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサ メチルリン酸トリアミド、ピリジン、N-メチル - 2 - ピロリドンなど、またはそれらの混合溶媒) 中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリ

- 7 **-**

(式中、各記号は前記と同義である。) で表わされる化合物と一般式

$$R_{a}^{I} \sim X^{2} \qquad (VI)$$

(式中、 Rd は R 中水素以外の基を、 X は反応活性な原子または基 (ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、 p トルエンスルホニルオキシなど)を示す。)で表わされる化合物とを反応させることによって製造される。

反応は、通常、不活性な溶媒(メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、N-メチル-2-ピ

ウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムアミドなど) の存在下または非存在下に、室温から使用した溶 媒の沸点までの温度で、1~24時間で進行する。

また、反応途中で、一般式

$$R_3 \longrightarrow R_3$$

$$C = NNHR_1$$

$$R_3 \longrightarrow R_3$$

(式中、各記号は前記と同義である。)

で 表わさる ヒドラゾン化合物を中間体として単離 し、ついで前記した 塩基の存在下に閉環反応に付 すことによっても製造される。

一般式 (1) 中、R'が水素以外の置換基を示す化合物は、たとえば、一般式 (1) 中、R'が水素である化合物、すなわち、一般式

- 8 -

ロリドン、1.3-ジメチル-2-イミダゾリジノンなど、またはそれらの混合溶媒)中、好ましくは塩蒸(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムアミドなど)の存在下、窒温ないし加熱下に1~24時間で進行する。

また、一般式(I)中、R'がアシルオキシアルキルである化合物は、一般式(I)中、R'がヒドロキシアルキルである化合物、すなわち一般式

- 1 0 -

---509---

(式中、R' はR' 中、ヒドロキシアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

で衷わされる化合物と酸ハライド (酸塩化物、酸 臭化物など)、酸無水物または混合酸無水物と反 応させることによって製造される。

一般式(VI)の化合物と酸ハライド、酸無水物または混合酸無水物との反応は、通常不活性な溶媒(クロロホルム、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエンなど、またはそれらの混合溶媒)中、好ましくは塩基(トリエチルアミン、NIメチルモルホリン、N-エチルモルホリン、ピリジンなど)の存在下、0~150℃で1~24時間で進行する。

このようにして得られる本発明の一般式 (I) の化合物は、反応混合物から抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどの通常の分離精製手段を用いることによって単離精製することができる。

- 1 1 -

(式中、 X³ はハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式

(式中、R3は前記と同義である。)

で表わされる化合物をフリーデルクラフツ反応条件下、すなわち、不活性な溶媒(ジクロロエタン、テトラクロロエタン、二硫化炭素、ニトロベンゼンなど)中、触媒(塩化アルミニウム、塩化第二鉄、塩化第二錫、塩化亜鉛など)の存在下に反応させることにより製造される。

(作用および発明の効果)

本発明の一般式 (I) で表わされる縮合ピラゾ ール化合物は、シクロオキシゲネース、5 - リポ キシゲネースをともに阻害し、かつ、すぐれた抗 炎症作用、鎮痛作用、解熱作用、抗アレルギー作 用、抗関節炎作用、抗リウマチ作用、血小板凝集 一般式(I)の化合物のうち、不斉炭素を有する化合物は通常ラセミ体として生成するが、これは光学活性な酸(光学活性なマンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、10-カンファースルホン酸など)または光学活性な塩基(シンコニン、シンコニジン、キニン、キニン、α-メチルベンジルアミン、デヒドロアビエチルアミンなど)と塩を形成させるか、クロマトグラフィー、分別再結晶などの常法により分離させることによって、原料に光学異性体に導くことによっても製造することができる。

本発明の原料化合物である一般式 (II) の化合物は、たとえば一般式

$$R_{s} = \begin{bmatrix} X & X_{1} & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & & \\$$

- 12-

阻害作用を有しており、抗炎症剤、鎮痛剤、解熱 剤、抗アレルギー剤、抗関節炎剤、抗リウマチ剤、 血小板凝集阻害剤などの医薬として有用である。

本発明化合物を医薬として用いる場合、それ自体または製薬上許容され得る担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、粉末、顆粒、錠剤(フィルムコート錠、糖衣錠を含む)、カプセル剤、注射剤、点滴剤、坐剤、飲膏剤、ハップ剤、点眼液などの医薬組成物の形態で経口的または非経口的に治療を要する患者に投与することができる。投与量は対象疾患、その症状、患者の年齢または投与法などによって変わり得るが、経口投与の場合、通常成人1日当たり、1~1000mg、好ましくは50~500mgを1回または数回に分けて投与される。

(実施例)

以下、参考例および実施例により本発明をさら に詳細に述べるが、本発明はこれらに何ら限定さ れないことはいうまでもない。

经栽例

- 1 4 -

2-クロロニコチン酸クロリド 5 2.8 g および
2.6-ジイソプロピルフェノール 6 4 g をジクロロエタン 3 0 0 ml に溶解し、 氷冷し、攪拌しながら、無水塩化アルミニウム 4 4 g を 3 回に分けて加える。全量加えた後 8 0 でで 5 時間反応させ、反応混合物を氷水にあけしばらく攪拌する。 有機 唇を分取後、 水洗、 乾燥し濃縮する。 得られた残 査をイソプロピルアルコールから 再結晶すると、 4-(2-クロロニコチノイル) -2.6-ジィソプロピルフェノール 5 4.6 g が 黄褐色結晶として得られる。 融点 1 5 g ~ 1 6 3 で

実施例1

3.5-ジ第3級ブチルー4-ヒドロキシー2'-フルオロベンゾフェノン6.6gをピリジン40mlに溶解し、ヒドラジン水和物3gを加え24時間遅流する。ピリジンを留去した後酢酸エチルを加え、水、希塩酸、水で順次洗浄、乾燥後濃縮する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムにて溶出)で精製しエタノールー

- 1 5 -

をエタノールから再結晶すると、3 - (3,5 - ジイソプロピルー4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾロ (3,4 - b) ピリジン12.5gが淡黄色結晶として得られる。融点165~167℃

実施例 4

3-(3.5-ジイソプロピルー4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン5gをトルエン20mlに溶解し、無水酢酸3.3gを加え90で4時間攪拌する。氷冷後、水洗、乾燥、濃縮する。残査をトルエンから再結晶すると、1-(2-アセトキシエチル)-3-(3.5-ジイソプロピルー4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ(3,4-b)ピリジン4.2gが白色結晶として得られる。融点136~138で実施例5

3、5-ジ第3級プチル-4-ヒドロキシ-2°フルオロベンゾフェノン32.8g、2-ヒドラ

水から再結晶すると、3-(3,5-ジ第3級プチル-4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール2.6gが淡黄色結晶として得られる。 融点144~145で

実施例2

3、5 - ジ第3級ブチルー 4 - ヒドロキシフェニルー 2 ・ - フルオロベンソフェノン 6.6 g をピリジン 4 0 mlに溶解し、メチルヒドラジン 2.3 g を加え 1 5 時間還流する。反応終了後氷水にあけ、折出した結晶を濾取し水洗する。粗結晶をエタノールから再結晶すると、白色結晶の 3 - (3.5 - ジ第3級ブチルー 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルー 1 H - インダゾール 5.3 g が白色結晶として得られる。融点 1 4 2 ~ 1 4 4 で 電路 60 3

4 - (2 - クロロニコチノイル) - 2, 6 - ジイソプロピルフェノール 1 5.9 g、2 - ヒドラジノエタノール 7.6 g およびピリジン 8 0 mlを用い実施例 2 と同様に反応、処理し、得られた粗結晶

- 16-

ジノエタノール 1 5.2 g およびピリジン 1 6 5 ml を用い、実施例 2 と同様に反応、処理し、得られた粗結晶をメタノールから再結晶すると、3 - (3.5 - ジ第3級プチルー4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール 3 0 g が白色結晶として得られる。融点 1 4 4 ~ 1 4 5 ℃

実施例 6

3-(3、5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)1 H-インダゾール3.7g、トリエチルアミン
1.2g、無水酢酸2gおよびジクロロエタン20
mlを用い実施例4と同様に反応、処理し、得られた粗生成物をヘキサンから再結晶すると、1-(2-アセトキシエチル)-3-(3.5-ジ第3級ブチルー4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール3.5gが白色結晶として得られる。融点88~89℃

実施例7

3-(3.5-ジ第3級プチルー4-ヒドロキシフェニル)-1H-インダゾール6.4 g および4-トルエンスルホン酸 2-メトキシエチルエステル5.5 gを1.3-ジメチルー2-イミダケル・2・イミダケル・2・4・時間攪拌する。反応液を氷水におけ酢酸エチルで抽出する。水洗、乾燥後濃縮する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーの再結晶すると、3-(3.5-ジ第3級プチルータロロホルムにて溶出)で精製しヘキサンかーにな出して溶出すると、3-(3.5-ジ第3級プチルーはチロキシフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール3.8 g が淡黄品として得られる。融点103~107℃

3.5-ジ第3級プチル-4-ヒドロキシ-2'-フルオロベンプフェノン23 g およびフェニルヒドラジン8.3 g をピリジン140mlに溶解し、20時間還流する。ピリジンを留去した後水を加え、析出した結晶を濾取する。粗結晶をエタノー

-19-

1. 5 - ジメチル- 1 H - インダゾール 3. 2 g が 淡黄色結晶として得られる。 融点 1 4 5 ~ 1 4 7

実施例10

3.5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシ-2'
-ヨード-5'-クロロベンゾフェノン8.6g、メチルヒドラジン4.2gおよびピリジン43mlを用い実施例2と同様に反応、処理し、得られた租生成物をヘキサンから再結晶すると、5-クロロ-3-(3.5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1 H-インダゾール3gが淡黄色結晶として得られる。融点135~136℃

特許出願人 吉 富 製 薬 株 式 会 社代理人 弁理士 高宮城 勝

ルから再結晶すると、融点164~166℃の費 褐色結晶として原料ケトンのフェニルヒドラゾン 化合物22gが得られる。

上記フェニルヒドラゾン化合物 1 0.5 g をへキサメチルホスホリックトリアミド 5 0 mlに溶解し、炭酸カリウム 5 g を加えて 8 0 ℃ で 6 時間攪拌する。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し水洗、乾燥濃縮する。残査をエタノールーへキサンから再結晶すると、 3 ー (3, 5 ー ジ第 3 級プチルー4 ーヒドロキシフェニル) ー1 ーフェニルー1 Hーインダゾール 6.1 g が淡褐色結晶として得られる。融点 1 6 2 ~ 1 6 3 ℃

実施例9

3,5-ジ第3級プチルー4-ヒドロキシー2' ーヨードー5'ーメチルベンゾフェノン98、メチルヒドラジン2.8gおよびピリジン45mlを用い、実施例2と同様に反応、処理し得られた粗生成物をヘキサンから再結晶すると、3-(3,5-ジ第3級プチルー4-ヒドロキシフェニル)ー

- 2 0 -

手統補正藝(自発)



昭和63年2月29日

特許庁長官 小川邦夫 殿

- 事件の表示 昭和63年特許願第3992号
- 発明の名称 縮合ピラゾール化合物
- 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人



4. 代 理 人 住 所 ;

所 大阪市東区平野町 3 丁目 3 5 番地 吉 富 製 菓 株 式 会 社 内

氏 名 弁理士(6630)高宮城 膀



5. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の間

方式 工

- 2 i -

- 1 -

特開平 1-180878(7)

6. 補正の内容

明細書第16頁11行の「白色結晶の」の記載を削除する。

以上

- 2 -

L10 ANSWER 62 OF 87 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN

ACCESSION NUMBER: 1990:55856 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 112:55856

TITLE: Indazoles and pyrazolopyridines as pharmaceuticals INVENTOR(S): Ooe, Takanori; Kawasaki, Kazuyuki; Terasawa, Michio

PATENT ASSIGNEE(S): Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Japan

SOURCE: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 7 pp.

Ι

CODEN: JKXXAF

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: Japanese FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

GI

| PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|------------------------|--------|-----------|-----------------|----------|
| | | | | |
| JP 01180878 | A2 | 19890718 | JP 1988-3992 | 19880111 |
| PRIORITY APPLN. INFO.: | | | JP 1988-3992 | 19880111 |
| OTHER SOURCE(S): | MARPAT | 112:55856 | | |

$$\mathbb{R}^{2}$$
 \mathbb{R}^{3}
 \mathbb{R}^{3}
 \mathbb{R}^{3}
 \mathbb{R}^{3}

AB Title compds. I [X = CH, N; R1 = H, alkyl, (un) substituted Ph, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, acyloxyalkyl; R2 = H, alkyl, halo, alkoxy; R3 = Me2CH, Me3C, when X = N, then R3 = Me2CH], useful as anti-inflammatories, analgesics, antipyretics, antiallergy agents, antiarthritics, antirheumatics, and blood platelet aggregation inhibitors (no data), are prepared Refluxing 6.6 g 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-2'-fluorobenzophenone with 3 g NH2NH2.H2O in pyridine for 24 h gave 2.6 g I (R1 = R2 = H, R3 = Me3C, X = CH).

IT 124896-69-1P 124896-70-4P 124896-73-7P 124896-74-8P 124896-75-9P 124896-76-0P 124896-77-1P 124896-78-2P

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES (Uses)

(preparation of, as pharmaceutical)

RN 124896-69-1 CAPLUS

CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1H-indazol-3-yl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

RN 124896-70-4 CAPLUS CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1-methyl-1H-indazol-3-yl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

RN 124896-73-7 CAPLUS CN 1H-Indazole-1-ethanol, 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-(9CI) (CA INDEX NAME)

RN 124896-74-8 CAPLUS CN 1H-Indazole-1-ethanol, 3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-, α -acetate (9CI) (CA INDEX NAME)

RN 124896-75-9 CAPLUS CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-indazol-3-yl]-(9CI) (CA INDEX NAME)

RN 124896-76-0 CAPLUS CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1-phenyl-1H-indazol-3-yl)- (9CI) (CA INDEX NAME)

RN 124896-77-1 CAPLUS
CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(1,5-dimethyl-1H-indazol-3-yl)- (9CI)
(CA INDEX NAME)

RN 124896-78-2 CAPLUS
CN Phenol, 4-(5-chloro-1-methyl-1H-indazol-3-yl)-2,6-bis(1,1-dimethylethyl)(9CI) (CA INDEX NAME)